

# Wpływ nebiwololu na stężenia tlenu azotu w surowicy krwi i osoczowego czynnika von Willebranda oraz parametry próby wysiłkowej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwienną serca

Małgorzata Kobusiak-Prokopowicz<sup>1</sup>, Beata Jołda-Mydłowska<sup>1</sup>,  
Agnieszka Zubkiewicz<sup>1</sup>, Maciej Szymczak<sup>1</sup>, Andrzej Mysiak<sup>1</sup> i Robert Skalik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Kardiologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

<sup>2</sup>Oddział Fizjologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2008; 15: 162–168

## Streszczenie

**Wstęp:** Zaburzenia funkcji śródbłonna naczyniowego poprzedzają rozwój miażdżycy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Nebiwoleol jest bardzo szczególnym, oddziałującym na śródbłonek beta-adrenolitykiem, wywołującym silny efekt wazodylatacyjny. Celem badania było określenie zmian stężenia w surowicy krwi tlenu azotu (NO), czynnika von Willebranda (vWf) w osoczu i wybranych parametrów zapisu elektrokardiograficznego próby wysiłkowej po 4-tygodniowym leczeniu nebiwoleolem.

**Metody:** Badaniem objęto 21 pacjentów w wieku 34–82 lat z rozpoznaniem pierwotnego nadciśnienia tętniczego lub pierwotnego nadciśnienia tętniczego i choroby niedokrwiennej serca. W próbkach krwi pobranych od chorych wykonywano oznaczenia NO w surowicy krwi i vWf w osoczu. Przeprowadzono także elektrokardiograficzny test wysiłkowy. Następnie przez 4 tygodnie podawano nebiwoleol i powtarzano wymienione pomiary.

**Wyniki:** U wszystkich badanych pacjentów zaobserwowano istotny wzrost stężenia NO w surowicy po leczeniu nebiwoleolem. Po zakończeniu terapii nebiwoleolem odnotowano także wydłużenie czasu trwania próby wysiłkowej, wzrost metabolicznego równoważnika i spadek wartości produktu podwójnego.

**Wnioski:** Stosowanie nebiwololu poprawia parametry elektrokardiograficznego testu wysiłkowego u pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego. Poprawy parametrów próby wysiłkowej nie zanotowano u tych osób, u których po leczeniu nebiwoleolem nie wykazano istotnego wzrostu stężenia NO w surowicy krwi. (Folia Cardiologica Excerpta 2008; 3: 335–341)

**Słowa kluczowe:** nebiwoleol, tlenek azotu, czynnik von Willebranda, nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienność serca

Adres do korespondencji: Dr med. Małgorzata Kobusiak-Prokopowicz, ul. Samotna 25, 54–058 Wrocław, tel. 609 489 699, faks (0 71) 327 09 61, e-mail: kobusiak@poczta.fm

Tłumaczenie: Dr med. Katarzyna Sikorska

## Wstęp

Dysfunkcja śródbłonna naczyniowego poprzedza rozwój miażdżycy u pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego. Zapobieganie uszkodzeniom śródbłonna prawdopodobnie opóźnia pojawienie się płytek miażdżycowych w naczyniach. Przyjmuje się, że procesy naprawcze, pozwalające na odzyskanie przez śródbłonek naczyniowy jego funkcjonalnej integralności, powinny spowalniać postęp procesów miażdżycowych.

Nebivolol jest beta-adrenolitykiem o bardzo szczególnych właściwościach [1]. Charakteryzuje się najwyższym wśród leków beta-adrenolitycznych stopniem kardioselektywności i silnym efektem wazodylatacyjnym wywieranym na śródbłonek za pośrednictwem tlenku azotu (NO, *nitric oxide*). Udowodniono, że wazodylatacja zależna od funkcji śródbłonna ulega poprawie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, otrzymujących nebiwolol. Tzemos i wsp. [2] wykazała, że nebiwolol w porównaniu z atenololem ma dodatkowe właściwości wazoprotekcyjne. Nebivolol zwiększał zarówno stymulowane, jak i podstawowe uwalnianie NO przez śródbłonek, podczas gdy atenolol na tym samym poziomie kontroli ciśnienia tętniczego nie wpływał na bioaktywność tlenku azotu. W porównaniu z atenololem reakcja wazodylatacyjna na acetylocholinę istotnie się nasilała jedynie po leczeniu nebiwololem. Jednocześnie wazokonstrykcja zależna od śródbłonna, stymulowana N(G)-monometylo-L-argininą (L-NMMA) istotnie się zmniejszyła, czego nie wykazano u osób stosujących atenolol [2].

Brehm i wsp. [3] także udowodnili, że nebiwolol hamuje wywołaną przez czynniki wzrostu proliferację ludzkich wieńcowych komórek mięśni gładkich, podczas gdy klasyczne beta-adrenolityki nie wpływają na rozwój komórek. W czasie inkubacji komórek śródbłonna (HaECs) z nebiwololem dochodziło do wzrostu wytwarzania przez nie NO, a transkrypcja i sekrecja endoteliny-1 ulegały blokowaniu. Wyniki wcześniejszych prac, w których badano działanie nebiwololu, potwierdziły zarówno wazodylatacyjne właściwości leku, jak i istotną redukcję śmiertelności u pacjentów leczonych tym wyjątkowym beta-adrenolitykiem [4].

Osoczowy czynnik von Willebranda, uznawany za bardzo wartościowy wskaźnik dysfunkcji śródbłonna, przyczynia się do aktywacji kaskady krzepnięcia [5, 6]. Podwyższone stężenie tego czynnika krzepnięcia stwierdzano u pacjentów z rozpoznaniem różnych chorób serca i naczyń. Na podstawie badań prospektywnych wykazano, że wzrost stężenia w osoczu czynnika von Willebranda ściśle wiązał się ze złym rokowaniem w chorobach serca

i naczyń, wzrostem liczby groźnych incydentów naczyniowych (zawał serca, udar mózgu) i wysokim odsetkiem zgonów [7].

Celem badania było określenie dynamiki zmian w stężeniach NO w surowicy krwi, osoczowego czynnika von Willebranda i wybranych parametrów elektrokardiograficznego testu wysiłkowego na bieżni ruchomej po miesiącu leczenia nebiwololem u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przewlekłą chorobą niedokrwienną serca.

## Metody

Badaniem objęto 21 pacjentów w wieku 34–82 lat (średnia wieku  $59,3 \pm 12,2$  roku; 15 kobiet i 6 mężczyzn) z rozpoznaniem pierwotnego nadciśnienia tętniczego lub pierwotnego nadciśnienia tętniczego i choroby niedokrwiennej serca, nieleczonych wcześniej beta-adrenolitykami. Diagnozę choroby niedokrwiennej serca w badanej grupie potwierdzano na podstawie typowych objawów klinicznych, wykładników niedokrwienia mięśnia sercowego w czasie elektrokardiograficznej próby wysiłkowej i wyniku koronarografii. Z badania wykluczono osoby z niewydolnością nerek lub wątroby, układowymi chorobami tkanki łącznej, chorobami nowotworowymi oraz ostrymi lub przewlekłymi chorobami zapalnymi.

Badanych podzielono na dwie grupy:

- grupa 1 — 11 pacjentów (średnia wieku  $56,6 \pm 10,9$  roku) z umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym według klasyfikacji Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*);
- grupa 2 — 10 pacjentów (średnia wieku  $62,3 \pm 10,6$  roku) z umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym według klasyfikacji ESC i chorobą niedokrwienną serca w stadium II według klasyfikacji Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego (CCS, *Canadian Cardiac Society*).

Wyróżniono dwie podgrupy pacjentów zależnie od zmian w stężeniu NO w surowicy krwi po leczeniu nebiwololem:

- grupa 3 — 11 pacjentów (średnia wieku  $64 \pm 13$  lat), u których stwierdzono wzrost stężenia NO;
- grupa 4 — 10 pacjentów (średnia wieku  $62,6 \pm 9,7$  roku), u których nie zanotowano wzrostu stężenia NO.

Próbki krwi, w których wykonywano oznaczenia NO w surowicy, czynnika von Willebranda w osoczu i lipidów, pobrano od wszystkich pacjentów w godzinach porannych z żyły odłokciowej. Następnie przeprowadzano przeglądowe badanie echokardiograficzne serca i elektrokardiograficzny

test wysiłkowy. Później rozpoczynano podawanie nebiwołolu w dawce 5 mg/d. (Nebilet, Berlin Chemie Company) wszystkim badanym według protokołu obejmującego 4 tygodnie obserwacji. Po 4 tygodniach leczenia nebiwołolem ponownie wykonywano wymienione wcześniej badania biochemiczne i elektrokardiograficzny test wysiłkowy. U wszystkich pacjentów przeprowadzono test wysiłkowy według protokołu Bruce'a (bieżnia ruchoma Burdick T 600 z zestawem komputerowej analizy zapisu EKG Sicard 460 S firmy Siemens). Przyjęto następujące kryteria zakończenia próby wysiłkowej w protokole badania:

- badany pacjent osiągał limitowany wiekiem wzrost MET (*metabolic equivalent*) i/lub submaksymalną częstość akcji serca;
- obecność wykładników niedokrwienia mięśnia sercowego w zapisie EKG;
- ostry ból dławicowy;
- na życzenie pacjenta z powodu zgłaszanych objawów zmęczenia.

Oceniano również następujące parametry próby wysiłkowej: czas trwania wysiłku, MET, stopień obniżenia odcinka ST i wartość produktu podwójnego (iloczyn częstości akcji serca i skurczowego ciśnienia tętniczego na szczycie wysiłku).

U każdego pacjenta wykonywano badanie echokardiograficzne za pomocą aparatu Wingmed LG z głowicą o częstotliwości 3,5 MHz. Frakcję wyrzutową lewej komory określano, stosując zasadę dwuwymiarowości Simpsona (*biplane Simpson's rule*).

Stężenie czynnika von Willebranda w osoczu mierzono, wykorzystując test ELISA Asserachrom vWf:Ag kit. Próbkę krwi umieszczano w probówkach z 3,2-procentowym roztworem cytrynianu sodu i wirowano przez 15 min z prędkością 2500 obrotów/min. Uzyskane osocze przechowywano w temperaturze  $-70^{\circ}\text{C}$ . Współczynnik zmienności wewnątrz- i międzyseryjnej nie przekraczał 5%.

Stężenie NO w surowicy określono metodą spektrofotometryczną z użyciem R&D Systems' Total Nitric Oxide Assay kit (nr katalogowy DE 1600). Próbkę krwi odwirowywano przez 10 min z prędkością 1000 obrotów/min. Uzyskane osocze przechowywano w temperaturze  $-70^{\circ}\text{C}$ . Przy pomiarze stężenia NO wykorzystywano, katalizowaną przez reduktazę azotanową, reakcję przemiany NO w trój- i pięciwartościową sól azotanową. Stężenie uzyskanej trójwartościowej soli azotanowej oznaczano metodą spektrofotometryczną za pomocą reakcji Griessa. Współczynnik zmienności wewnątrz- i międzyseryjnej nie przekraczał 5%.

Badanie uzyskało aprobatę lokalnej komisji etycznej, a wszyscy pacjenci wyrazili świadomą zgodę na udział w nim.

## Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu pakietu programów Statistica 5,0. Dla wybranych parametrów wyliczono średnie wartości i odchylenia standardowe. Rozkład normalny danych sprawdzono za pomocą testu Shapiro-Wilka. W przypadku, gdy nie potwierdzono rozkładu normalnego danych, zastosowano testy nieparametryczne U-Manna-Whitneya i Kruskala-Wallisa. Dla danych o rozkładzie parametrycznym dalszą analizę (zarówno dla dwóch, jak i dla pojedynczych prób) przeprowadzono przy zastosowaniu testu *t*-Studenta. W celu sprawdzenia statystycznej istotności ilościowych zmian badanych parametrów wykorzystano testy o najwyższym stopniu zgodności:  $\chi^2$  z poprawką Yatesa i test dokładności Fishera. Korelacje między badanymi czynnikami określano za pomocą współczynnika korelacji liniowej Pearsona i nieparametrycznego współczynnika korelacji rang Spearmana. W celu potwierdzenia istotności statystycznej przyjęto poziom *p* mniejszy od 0,05.

## Wyniki

U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem badania stwierdzono istotnie niższe stężenie NO w surowicy w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami ( $12,3 \pm 4,7 \mu\text{M}$  vs.  $19,6 \pm 6,1 \mu\text{M}$ ;  $p < 0,02$ ). Stężenia czynnika von Willebranda w badanej grupie nie różniły się istotnie od wartości uzyskanych w grupie kontrolnej ( $105,5 \pm 21,9\%$  vs.  $98,15 \pm 34,7\%$ ).

U wszystkich pacjentów po leczeniu nebiwołolem stwierdzono istotny wzrost stężenia NO w surowicy. Jednak w badanej grupie pozostawało ono nadal istotnie niższe niż w grupie kontrolnej (tab. 1). Nie zaobserwowano istotnych zmian stężenia czynnika von Willebranda w czasie trwania badania.

Istotny wzrost stężenia NO w surowicy stwierdzono po leczeniu nebiwołolem u pacjentów z grup 1 i 2. Nie zaobserwowano jednak istotnych zmian w stężeniu czynnika von Willebranda (tab. 2). Znaczny wzrost stężenia NO w surowicy stwierdzono w grupie 2. Po 4 tygodniach leczenia nebiwołolem stężenia NO w surowicy w tej grupie były porównywalne do wartości uzyskanych w grupie kontrolnej. Stężenia NO i czynnika von Willebranda, analizowane w zestawieniu w grupach 1 i 2 na początku badania i po 4 tygodniach stosowania nebiwołolu były podobne.

Wydłużenie czasu trwania próby wysiłkowej, wzrost MET i spadek wartości produktu podwójnego obserwowano po terapii nebiwołolem w grupie 1. Istotnie dłuższy czas trwania wysiłku, większy

**Tabela 1.** Stężenie tlenu azotu w surowicy, czynnika von Willebranda w osoczu, lipidów we krwi i wartość frakcji wyrzutowej lewej komory u wszystkich badanych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwienną serca

Badany parametr	Przed leczeniem nebiwolelem	Po leczeniu nebiwolelem	p
Czynnik von Willebranda (%)	105,5 ± 21,9	124,4 ± 48,3	NS
Tlenek azotu [ng/ml]	12,3 ± 4,7	15,4 ± 5,9	p < 0,05
Cholesterol całkowity [mg%]	216,6 ± 36,7	193,7 ± 49,9	NS
Cholesterol frakcji LDL [mg%]	129,3 ± 29,7	120,9 ± 52,6	NS
Cholesterol frakcji HDL [mg%]	58,1 ± 19,4	54,7 ± 15,9	NS
Triglicerydy [mg%]	115,1 ± 50,0	103,0 ± 23,8	NS
Frakcja wyrzutowa lewej komory (%)	71,0 ± 5,8	64,3 ± 20,9	NS

NS — statystyczna nieistotność

**Tabela 2.** Stężenie tlenu azotu w surowicy, czynnika von Willebranda w osoczu w porównaniu z parametrami próby wysiłkowej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (grupa 1) i chorobą niedokrwienną serca (grupa 2)

Badany parametr	Przed leczeniem nebiwolelem	Po leczeniu nebiwolelem	p
<b>Grupa 1</b>			
Czynnik von Willebranda (%)	105,9 ± 25,9	124,8 ± 53,4	NS
Tlenek azotu [ng/ml]	10,9 ± 2,2	14,8 ± 6,5	< 0,05
Czas trwania wysiłku [min]	8,5 ± 1,7*	9,9 ± 1,1**	< 0,05
Wydatek metaboliczny [MET]	8,4 ± 2,1*	9,7 ± 1,5*	< 0,01
Obniżenie ST [mm]	3,5 ± 2,5	2,5 ± 2,0*	NS
Produkt podwójny [mm Hg × uderzenia/min]	26 815 ± 4737**	24 824 ± 4156**	< 0,05
<b>Grupa 2</b>			
Czynnik von Willebranda (%)	105,2 ± 18,6	123,9 ± 45,8	NS
Tlenek azotu [ng/ml]	13,8 ± 6,1	16,3 ± 5,7	< 0,05
Czas trwania wysiłku [min]	5,5 ± 3,9	6,4 ± 2,5	NS
Wydatek metaboliczny [MET]	5,3 ± 3,6	5,8 ± 3,4	NS
Obniżenie ST [mm]	4,5 ± 2,6	4,0 ± 3,4	NS
Produkt podwójny [mm Hg × uderzenia/min]	20 606 ± 4398	18 800 ± 4331	< 0,05

\*Statystycznie istotne różnice między analogicznymi parametrami u pacjentów z grup 1 i 2 (p &lt; 0,05); \*\*statystycznie istotne różnice między analogicznymi parametrami u pacjentów z grup 1 i 2 (p &lt; 0,01); NS — statystyczna nieistotność

wzrost MET i większą wartość produktu podwójnego stwierdzano zarówno przed podaniem nebiwololu, jak i po terapii tym lekiem w grupie 1 w porównaniu z grupą 2. Obniżenie odcinka ST po terapii nebiwolelem w grupach 1 i 2 było mniejsze niż odnotowane w grupie kontrolnej przed rozpoczęciem badania. Niestety, obserwowane różnice nie były istotne statystycznie. Jednak obniżenie odcinka ST na szczycie wysiłku po leczeniu nebiwolelem w grupie 1 było wyraźnie mniejsze niż w grupie 2.

Istotnemu wzrostowi stężenia NO w surowicy po zastosowaniu nebiwololu towarzyszył istotny spadek wartości produktu podwójnego w grupach

2 i 3 (tab. 2 i 3). Żaden z badanych parametrów biochemicznych lub elektrokardiograficznych testu wysiłkowego nie uległ istotnej zmianie w grupie 4.

U wszystkich pacjentów wykryto istotną ujemną korelację między początkowym stężeniem NO w surowicy a produktem podwójnym wyliczonym na szczycie wysiłku przed rozpoczęciem leczenia nebiwolelem (R = 0,426; p < 0,03). W badanej grupie zaobserwowano dodatnią korelację między stężeniem czynnika von Willebranda w osoczu a stężeniem cholesterolu całkowitego przed leczeniem nebiwolelem i po nim (R = 0,714; p < 0,01 i R = 0,848; p < 0,03). Dodatnią korelację między

**Tabela 3.** Stężenie tlenu azotu w surowicy, czynnika von Willebranda w osoczu w porównaniu z parametrami próby wysiłkowej u pacjentów ze wzrostem stężenia tlenu azotu w surowicy (grupa 3) oraz u osób bez wzrostu stężenia tlenu azotu w surowicy (grupa 4)

Badany parametr	Przed leczeniem nebiwolelem	Po leczeniu nebiwolelem	p
<b>Grupa 3</b>			
Czynnik von Willebranda (%)	106,5 ± 24,4	128,9 ± 53,8	NS
Tlenek azotu [ng/ml]	12,3 ± 4,6	16,1 ± 6,2**	< 0,05
Czas trwania wysiłku [min]	7,7 ± 2,7	8,6 ± 2,4	NS
Wydatek metaboliczny [MET]	7,5 ± 2,9	8,5 ± 2,4	NS
Obniżenie ST [mm]	4,1 ± 2,6	3,5 ± 2,7	NS
Produkt podwójny [mm Hg × uderzenia/min]	25 999 ± 4510	21 917 ± 2428	< 0,001
<b>Grupa 4</b>			
Czynnik von Willebranda (%)	101,2 ± 19,3	100,1 ± 12,8	NS
Tlenek azotu [ng/ml]	11,8 ± 5,1	11,5 ± 5,0	NS
Czas trwania wysiłku [min]	9,0 ± 3,6	9,9 ± 3,2	NS
Wydatek metaboliczny [MET]	6,7 ± 3,2	7,2 ± 3,0	NS
Obniżenie ST [mm]	2,3 ± 2,0	2,0 ± 1,8	NS
Produkt podwójny [mm Hg × uderzenia/min]	20 138 ± 3984	18 997 ± 3012	NS

\*Statystycznie istotne różnice między analogicznymi parametrami u pacjentów z grup 3 i 4 ( $p < 0,05$ ); \*\*statystycznie istotne różnice pomiędzy analogicznymi parametrami u pacjentów z grup 3 i 4 ( $p < 0,01$ ); NS — statystyczna nieistotność

stężeniem NO w surowicy a czasem trwania próby wysiłkowej stwierdzono w grupie 1 po zastosowaniu nebiwololu ( $R = 0,921$ ;  $p < 0,02$ ). Znotowano także dodatnią korelację między stężeniami NO w surowicy po leczeniu nebiwolelem a wartością produktu podwójnego wyliczoną na szczycie wysiłku przed terapią nebiwolelem ( $R = 0,895$ ;  $p < 0,01$ ).

Nie wykryto istotnych zmian stężeń cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) i cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*) czy triglicerydów we krwi. W badaniu echokardiograficznym nie wykazano żadnej istotnej zmiany we frakcji wyrzutowej lewej komory.

## Dyskusja

Od wielu lat stosowanie beta-adrenolityków jest metodą referencyjną leczenia nadciśnienia tętniczego i choroby niedokrwiennej serca. Intensywne prace badawcze nad nowymi beta-adrenolitykami, charakteryzującymi się coraz bardziej wyjątkowymi właściwościami biochemicznymi, doprowadziły do odkrycia trzech generacji tych leków. Nowe beta-adrenolityki można rozróżnić ze względu na różne stopnie kardioselektywności i właściwości wazodylatacyjnych. Nebivolol wydaje się obiecującym lekiem w kompleksowej terapii nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca i zapobiega-

niu miażdżycy dzięki swoim szczególnym właściwościom wazodylatacyjnym i najwyższemu stopniowi kardioselektywności spośród beta-adrenolityków [8, 9]. Przeciwmiażdżycowy efekt działania nebiwololu ściśle wiąże się z zależnym od NO hamowaniem oksydacji cholesterolu frakcji LDL, skurczu i proliferacji komórek mięśni gładkich, adhezji i agregacji płytek krwi, adhezji monocytów oraz z korzystnym profilem hemodynamicznym pomimo upośledzenia funkcji śródbłonna [10]. Inną klinicznie ważną właściwością nebiwololu jest neutralność w oddziaływaniu na gospodarkę węglowodanową i układ renina-angiotensyna-aldosteron [11, 12]. Z kolei NO wywołuje natychmiastowy, nie w pełni zrozumiały, wpływ na pracę serca. W przeprowadzonych wcześniej badaniach *in vitro* wykazano zarówno dodatnie, jak i ujemne inotropowe działanie NO na mięsień sercowy [13, 14]. Postulowano nawet, że działanie inotropowe NO zależało od jego stężenia w surowicy, czyli przy niższym stężeniu w surowicy NO wywoływał pozytywny efekt inotropowy, a przy wyższym mógłby działać inotropowo ujemnie na mięsień sercowy [15]. Brakuje badań przeprowadzonych wśród ludzi, które w pełni wyjaśniałyby zagadnienie inotropowego wpływu NO na serce [15]. Rassaf i wsp. [16] w swoim ostatnim badaniu obejmującym zdrowych ochotników wykazali, że podstawowe stężenia NO w surowicy określały jego pozytywny wpływ na pracę serca, objawiający się utrzymaniem optymalnego wskaźnika objętości wyrzutowej.

Uwzględniając krótki czas obserwacji, w niniejszym badaniu zdecydowano się przyjąć wybrane parametry elektrokardiograficzne próby wysiłkowej za część obserwacji klinicznej. Należy podkreślić, że obniżenie odcinka ST bez współistnienia bólu dławicowego w czasie wysiłku u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i prawidłowym wynikiem koronarografii jest wynikiem zaburzeń w mikrokrążeniu wieńcowym [17]. Prawdopodobnie istotne różnice wykazane przy porównaniu grup 1 i 2, a dotyczące stopnia obniżenia odcinka ST w czasie prób wysiłkowych, wiążą się z usprawnieniem mikrokrążenia wieńcowego po terapii nebiwolelem, ale tylko u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Galderisi i wsp. [18] wykazali poprawę w zakresie rezerwy przepływu wieńcowego po 4-tygodniowym leczeniu nebiwolelem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez choroby niedokrwiennej serca. Erdogan i wsp. [19] uzyskali podobne wyniki wśród pacjentów z idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową. Te obserwacje można odnieść do obniżenia wartości produktu podwójnego właśnie po 4-tygodniowym podawaniu nebiwololu, jak wykazano w niniejszym badaniu.

Interesujące jest to, że wzrost stężenia NO w surowicy stwierdzano po leczeniu nebiwolelem u pacjentów, u których obserwowano podwyższone wartości produktu podwójnego jeszcze przed rozpoczęciem terapii według protokołu badania. Ponadto u tych chorych odnotowano dodatnią korelację między wartością produktu podwójnego, obliczoną na szczycie wysiłku, przed rozpoczęciem protokołu z nebiwolelem, a stężeniem NO w surowicy, mierzonym po leczeniu nebiwolelem. Obserwacje te skłaniają do przeprowadzenia dalszych badań, ukierunkowanych na identyfikację tych pacjentów, którzy rzeczywiście odnieśliby korzyść z leczenia nebiwolelem.

Należy zauważyć, że wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca na szczycie wysiłku, czyli wzrost wartości produktu podwójnego, stwierdzano u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, bez zmian w naczyniach wieńcowych. W konsekwencji jest oczywiste, że potencjalny efekt wazodylatacyjny związany z NO i korzystny wpływ nebiwololu nasilają się w tej grupie pacjentów. Z kolei u osób z chorobą niedokrwinną serca (grupa 2) po leczeniu nebiwolelem zaobserwowano istotny wzrost stężenia NO w surowicy z równoczesnym spadkiem wartości produktu podwójnego, natomiast w tej samej grupie badanych potwierdzano dodatnią korelację między wartością produktu podwójnego a stężeniem NO w surowicy, mierzonymi przed zastosowaniem nebiwololu i po nim. Można

przypuszczać, że obecność ognisk miażdżycowych w naczyniach wieńcowych nie wyklucza znaczącego wpływu nebiwololu na ścianę naczyń.

We wcześniejszych badaniach wykazano, że wspomniane zmiany patofizjologiczne wpływają jednak bezpośrednio na stan kliniczny pacjentów z chorobą niedokrwinną serca. Chung i wsp. [7] wykryli u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca istotne odchylenia wartości parametrów funkcji śródbłonna, w tym czynnika von Willebranda, mediatorów angiogenezy i trombogenez (VEGF, SFlt-1, TF). Jednak wymienione parametry nie korelowały z nasileniem objawów miażdżycy w naczyniach wieńcowych. Yildirim i wsp. [20] zbadali inne parametry funkcji śródbłonna i wykazali, że stężenia E-selektyny korelowały ze stopniem ciężkości miażdżycy, chociaż statystycznie istotny związek uzyskano jedynie u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową.

Udokumentowany wpływ czynnika von Willebranda na tworzenie skrzepu w ostrym zawale serca także motywuje do dalszych badań nad tym zagadnieniem u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową [21]. W niniejszym badaniu potwierdzono dodatnią korelację między stężeniem czynnika von Willebranda w osoczu a stężeniem cholesterolu całkowitego, stanowiącym fundamentalny czynnik ryzyka progresji miażdżycy. *The Edinburgh Artery Study* było jednym z pierwszych badań, w którym poszukiwano związków między stężeniem w osoczu markerów hemostazy i reakcji zapalnej a nasileniem objawów miażdżycy. Podczas 12-letniej obserwacji dowiedziono, że mediatory reakcji zapalnej są silniejszymi czynnikami ryzyka postępu miażdżycy niż stan nadkrzepliwości [22]. Te obserwacje w połączeniu z wynikami niniejszego badania wskazują na czynnik von Willebranda jako ogólnie akceptowany marker uszkodzenia ściany naczyń. Niemniej obecny stan wiedzy nie pozwala na powiązanie zmienności stężenia w osoczu czynnika von Willebranda z klinicznymi predyktorami progresji choroby niedokrwiennej serca.

Badaniem objęto małą grupę pacjentów, dlatego jest ono raczej wstępnym doniesieniem niż dokładnym studium badawczym. Motywuje jednak do podjęcia gruntowniejszej analizy wpływu beta-adrenolityków na przebieg kliniczny choroby wieńcowej.

## Wnioski

Stwierdzono, że 4-tygodniowe leczenie nebiwolelem wpływa na poprawę pracy serca, co wykazano poprzez spadek wartości produktu podwójnego z równoczesnym wzrostem stężenia NO w surowicy.

Leczenie nebiwolelem prowadzi do poprawy elektrokardiograficznych parametrów próby wysiłkowej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Nie zaobserwowano tego typu poprawy u chorych, u których po terapii nebiwolelem nie wystąpił istotny wzrost stężenia NO w surowicy.

### Oświadczenie

Autorzy artykułu oświadczają, że nie istnieje żaden konflikt interesów dotyczący niniejszej pracy.

### Piśmiennictwo

1. Mason P.R., Kubant R., Jaco R.F., Walter Mary F., Boychuk B., Malinski T. Effect of nebivolol on endothelial nitric oxide and peroxynitrite release in hypertensive animals: Role of antioxidant activity. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2006; 48: 862–869.
2. Tzemos N., Lin P.O., MacDonald T.M. Nebivolol reserves endothelial dysfunction in essential hypertension: A randomized, double blind, crossover study. *Circulation* 2001; 104: 511–514.
3. Brehm B.R., Wolf S.C., Bertsch D. i wsp. Effects of nebivolol on proliferation and apoptosis of human coronary artery smooth muscle and endothelial cells. *Cardiovasc. Res.* 2001; 49: 430.
4. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. i wsp.; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur. Heart J.* 2005; 26: 215–225.
5. Blann A.D. Plasma von Willebrand factor, thrombosis, and the endothelium: The first 30 years. *Thromb. Haemost.* 2006; 95: 49–55.
6. With Noto A.T., Bogeberg Mathiesen E., Amiral J., Vissac A.M., Hansen J.B. Endothelial dysfunction and systemic inflammation in persons with echolucent carotid plaques. *Thromb. Haemost.* 2006; 96: 53–59.
7. Chung N.A., Lydakis C., Belgore F. i wsp. Angiogenesis, thrombogenesis, endothelial dysfunction and angiographic severity of coronary artery disease. *Heart* 2003; 89: 1411.
8. Mazza A., Gil-Extremera B., Maldonato A., Toutouzas T., Pessina A.C. Nebivolol vs amlodipine as first-line treatment of essential hypertension in the elderly. *Blood Press.* 2002; 11: 182–188.
9. Rosei E.A., Rizzoni D., Comini S., Boari G.; Nebivolol-Lisinopril Study Group. Evaluation of the efficacy and tolerability of nebivolol versus lisinopril in the treatment of essential arterial hypertension: A randomized, multicentre, double-blind study. *Blood Press. Suppl.* 2003; 1: 30–35.
10. de Groot A.A., Mathy M.-J., van Zwielen P.A., Peters S.L.M. Vasodilator effects of nebivolol in a rat model of hypertension and a rabbit model of congestive heart failure. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2007; 50: 56–60.
11. Poirier L., Cleroux J., Nadeau A., Lacourciere Y. Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2001; 19: 1429–1435.
12. Rizos E., Bairaktari E., Kostoula A. i wsp. The combination of nebivolol plus pravastatin is associated with a more beneficial metabolic profile compared to that of atenolol plus pravastatin in hypertensive patients with dyslipidemia: A pilot study. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2003; 8: 127–134.
13. Heusch G., Post H., Michel M.C., Kelm M., Schulz R. Endogenous nitric oxide and myocardial adaptation to ischaemia. *Circ. Res.* 2000; 87: 146–152.
14. Kelm M., Schafer S., Dahmann R. i wsp. Nitric oxide induced contractile dysfunction is related to a reduction in myocardial energy generation. *Cardiovasc. Res.* 1997; 36: 185–194.
15. Massion P.B., Feron O., Dessy C., Balligand J.L. Nitric oxide and cardiac function. 10 years after and continuing. *Circ. Res.* 2003; 93: 388–398.
16. Rassaf T., Poll L.W., Brouzos P. i wsp. Positive effects of nitric oxide on left ventricular function in humans. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1699–1705.
17. Dąbrowska B., Dąbrowski A. Podręcznik elektrokardiografii. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1996.
18. Galderisi M., Cicala S., D'Ericco A., de Divitiis O., de Simone G. Nebivolol improves coronary flow reserve in hypertensive patients without coronary heart disease. *J. Hypertens.* 2004; 22: 2201–2208.
19. Erdogan D., Gullu H., Caliskan M. i wsp. Nebivolol improves coronary flow reserve in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2007; 93: 319–324.
20. Yildirim A., Tokgozoglul S.L., Haznedaroglu I. i wsp. Extent of coronary atherosclerosis and homocysteine affect endothelial markers. *Angiology* 2001; 52: 589–596.
21. Yamashita A., Sumi T., Goto S. i wsp. Detection of von Willebrand factor and tissue factor in platelets-fibrin rich coronary thrombi in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 26–28.
22. Tzoulaki I., Murray G.D., Price J.F. i wsp. Hemostatic factors, inflammatory markers, and progressive peripheral atherosclerosis: The Edinburgh Artery Study. *Am. J. Epidemiol.* 2006; 163: 334–341.